

ヌクレオシド誘導体の合成に関する研究

著者	目黒 隆
号	46
発行年	1964
URL	http://hdl.handle.net/10097/23159

氏 名・(本籍)	め 目	ぐろ 黒	たかし 隆
学 位 の 種 類	理	学	博 士
学 位 記 番 号	理	第 4 6 号	
学位授与年月日	昭和 3 9 年 7 月 2 2 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
最 終 学 歴	昭和 3 4 年 3 月 東北大学大学院理学研究科修士課程修了		
学位論文題目	ヌクレオシド誘導体の合成に関する研究		
論文審査委員	(主査) 教授 野 副 鉄 男 教授 中 西 香 爾 教授 瀬 戸 秀 一		

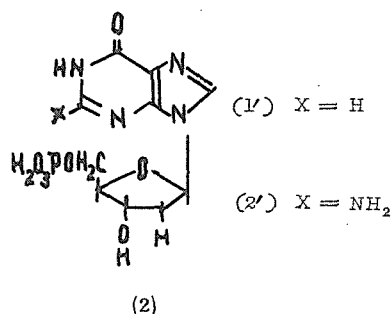
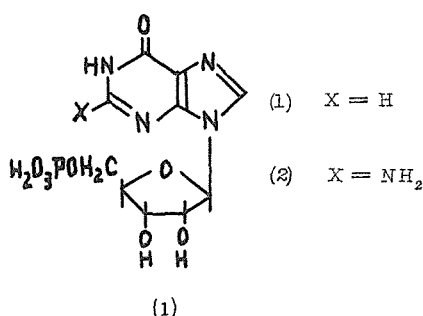
論 文 目 次

- 第 1 章 緒 論
- 第 2 章 プリンヌクレオシドの 2' 位, 3' 位のメシル化について
- 第 3 章 シクロアデノシンのピリミジン環開裂反応
- 第 4 章 5-ニトロウリジン-5'-カルボン酸について
- 第 5 章 5-アミノ-4-イミダゾールカルボキサミドリボシドに関する研究

論文内容要旨

第一章 緒 論

5'-イノシン酸(1)が旨味を有することは古くから知られているが、最近 5'-グアニル酸(2)がより強力な呈味性を有することが見出され、更にこれらの 2'-デオキシ体 (1') 及び (2') も呈味作用を有することが報告されている。



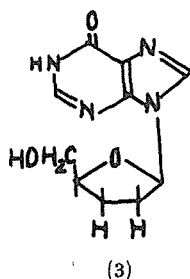
天然のピリミジンヌクレオシドからこれらの 2'-デオキシ体及び 2', 3'-ジデオキシ体を導く方法はすでに Todd 及び Fox により詳細に検討されているが、プリンヌクレオシドからそのデオキシ体を導く方法は知られていない。

著者は、天然のプリンヌクレオシドのうちイノシンをえらび、これから 2', 3'-ジデオキシイノシン(3)を合成し、更に(3)の 5' 位を磷酸化して呈味作用を検討する目的でこの研究をはじめた。

第 2 章から第 5 章にわたり詳細にこの研究の試みについて説明してある。

第 5 章の後半では、プリンヌクレオシドの中間代謝物質である 5-アミノ-4-イミダゾールカル

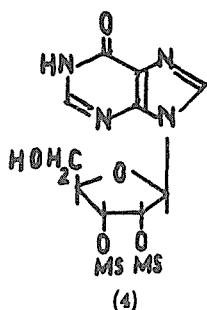
ルボキサミドリボシドについての基礎的な研究が述べられ、この新しいヌクレオシドから導いた 5-アミノ-4-シアノ-1-(β-D-リボフラノシル)-イミダゾールのピリミジン環閉環反応を検討した結果が述べられた。



第二章 プリンリボシドの 2', 3'位のメシル化について

2', 3'-デオキシイノシン(3)の合成を目的として 5' 位を保護したイノシンの合成を検討した結果、イノシンから 5'-トリチルイノシンを収率よく合成することに成功した。5'-トリチルイノシンをメシル化した後 脱トリチルして 2', 3'-ジメシロキシイノシン(4)を合成した。

同様にして2', 3'-ジトロキシイノシンも合成した。



又、5'-トリチルアデノシン及びN₆, 5'-ジトリチルアデノシンから2', 3'-ジメシロキシアデノシン及び2', 3'-ジトロキシアデノシンもそれぞれ合成した。

ピリミジンヌクレオシドの場合と異つて、プリンヌクレオシドのメシル化は高温の反応条件を必要として、このことはプリンヌクレオシドの特性の一つと考えられる。

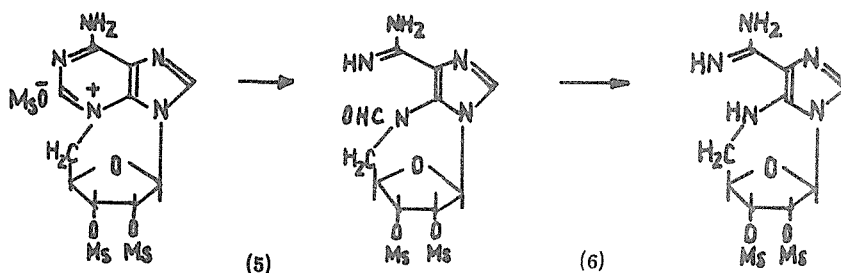
これらの誘導体から(3)を導く種々の試みは成功しなかつた。

第三章 シクロアデノシンのピリミジン環開裂反応

ピリミジンヌクレオシドの直接メシル化の研究は数多くなされているが、プリンヌクレオシドでは全く報告が見当たらない。

アデノシンをメシル化して2', 3', 5'-トリメシロキシアデノシン及びN₆, 5'-シクロ-2', 3'-ジメシロキシアデノシンメシラート(5)を得た。これらの構造は紫外、赤外線及び核磁気共鳴吸収スペクトルから確証された。

又、(5)はアルカリと処理するとそのピリミジン環開裂を起こしてN₆, 5'-シクロ-1-(2', 3'-ジメシロキシーβ-D-リボフラノシル)-5-アミノイミダゾール-4-アミジン(6)を与えた。



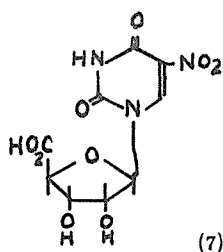
環開裂は紫外吸収スペクトルの経時変化によつて観察され、極めて興味ある吸収スペクトルが得られた。この知見はピロトリアカンチンのアルカリ処理によつて生成する物質の構造を推定するのに役立つものと思われる。

第四章 5-ニトロウリジン-5'-カルボン酸について

プリンヌクレオシドのメシロキシ誘導体の反応性についてまとめると、5'位のメシロキシ基はアグリコンと強い相互作用の結果シクロ化さえるが、2' 3'位のメシロキシ基はアグリコンと全く相互作用がなく反応性にとほしいということになる。この点、ピリミジンヌクレオシドと著るしく異なる。

著者は、"アクチブメチオニン"とビタミンB₁₂の研究をもとにアグリコンが関与せずリボース部を活性化する方法を5-ニトロウリジン-5'-カルボン酸(7)について検討した。

(7)に脱水反応を試みたが結晶成績体を得ることができなかつた。



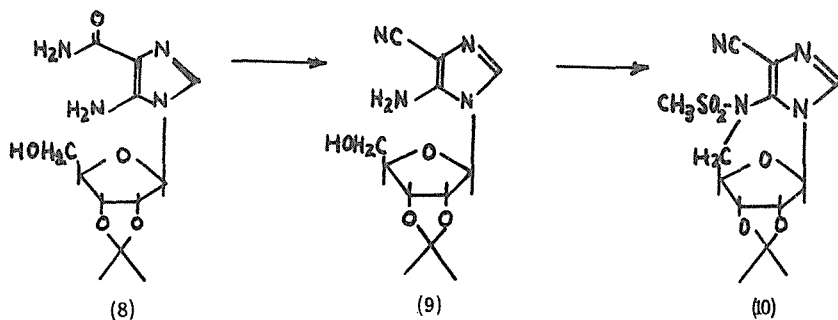
(7)のエチルエステルは常法により2', 3' 一位のジアセチル体, ジメシロキン体およびジトシロキン体を与える。

此の間, Todd がウリジン-5' -カルボン酸から5-ウラシル-3' -イル-2-フランカルボン酸を得たと報告した。

第五章 5-アミノ-4-イミダゾールカルボキサミドリボシドに関する研究

5-アミノ-4-カルバモイル-1-(2', 3'-O-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシル)-イミダゾール(8)とトシルクロリド等の反応により5-アミノ-4-シアノ-1-(2', 3'-O-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシル)-イミダゾール(9)を合成した。(9)はアルカリと処理すると容易に(8)となる。

(8)及び(9)にメシルクロリドを作用させて得られる物質に5-メタンスルホアミド-4-シアノ-1-(2', 3'-O-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシル)-イミダゾール(10)の構造を与えた。



更に, この研究の中でこのようなシクロヌクレオシドの構造を決定する上で核磁気共鳴吸収スペクトルが有用な手段であることを示した。

次に(9)のピリジン環閉環反応を検討してアデノシンをはじめ2-置換-6-アミノプリンリボシド類の合成を確立した。

論 文 審 査 要 旨

目黒隆の学位論文はヌクレオシド誘導体の合成に関するもので5章からなる。

ヌクレオシド誘導体は、生化学的な見地からのみならず、その呈味作用の点で調味料として工業的な見地からも重要な物質である。本論文はプリンヌクレオシドを取りあげ、種々の誘導体の合成、それらの紫外、赤外および核磁気共鳴スペクトルの測定、更にプリン核のピリミジン部の環開裂による生成物およびその閉環反応を検討したものである。

まず2', 3'-デオキシ体合成の目的で次の反応を試みた。すなわちイノシンの5'位をトリチル化した後、2', 3'位をトシル化またはメシル化し、次に脱トリチル化して、2', 3'-ジトシロキシイノシンおよび2', 3'-ジメシロキシイノシンをえた。

同様の反応をアデノシンにも応用して2', 3'-ジトシロキシおよび2', 3'-ジメシロキシアデノシンを合成した。これらの誘導体から2', 3'-デオキシ体を導く反応は種々試みられたが不成功に終わっている。次にアデノシンの直接メシル化を行なった。

この時予期される2', 3', 5'-トリメシロキシアデノシンの他に収率はよくないが、融点252°の物質がえられた。著者はこの物質の構造を検討し、そのスペクトルの考察およびピロトリアカンチンなどの類似性からN₃, 5'-シクロ-2', 3'-ジメシロキシアデノシンであることを証明した。この物質はアルカリにより容易に環開裂を起し、イミダゾール誘導体を生成する。

ピリミジンヌクレオシド誘導体は2', 3', 5'位の何れでもシクロ化することが知られているが、プリンヌクレオシド誘導体では5'位のみがシクロ化する。著者は5-ニトロウリジン-5'-カルボン酸を合成し、その誘導体についてリボース部の反応性を検討した、

5-アミノ-4-イミダゾールカルボキサミドリボンドはプリンヌクレオタイドの生合成の中間体として興味ある化合物であるが、有機化学的文献としてはShawの報告の他あまりないので著者はこの化合物の反応性を検討し、その応用を開発した。すなわちこのイミダゾール誘導体をイソプロピリデン化した後、トシル化を行うと、カルボキサミド基がシアン基にかわるが、メシル化を行うとN₅, 5'-シクロ体が生成するこのシクロ体の構造は赤外および核磁気共鳴スペクトルから証明された。また糖部のプロトンの結合定数を立体配位の関係についても若干の考察を行つた。

次にリボフラノシルイミダゾール誘導体を利用して、閉環反応により数種の6-アミノプリンヌクレオシドの合成を行なった。例えばオルト酢酸エステル次いでアンモニアを作用させることによつて2-メチルアデノシン誘導体がえられたが、2-メチルアデノシンは転移RNAの微量成分として近時注目されているヌクレオシドの一つである。著者はまた、2', 3'-O-イソプロピリデンクロトノシドの合成も類似の方法で行い、この種の閉環反応がプリンヌクレオシド合成に広く応用されることを示した。

以上示したようにヌクレオシド誘導体の合成について価値ある成果をあげており、ここにえられた多くの知見は核酸化学の分野に寄与する所大である。

なお試験委員が本人に面接もした。また化学専攻担当の教授、助教授15名が参加して論文内容について約30分説明させ、その後約30分質問を行いその結果と以上の論文内容を総合判断して、目黒隆提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。